Dr Ahmad Abdelrahman

CNS

video 3 from minute 45 till end

Introduction to NSAIDs



VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

No
Date

- هنبدأ كده ان شاء الله مقدمة في الـ جاي 8 من قبل ما نبدأ في سؤال مشهور في الامتحانات صعب يجي نظري لكن ممكن Oral.

Classify drugs acting on Opiate receptors

- ويقولي استعمالهم :-
- كام مجموعة :- ثلاثة
- ايه بقى ؟؟

1- Opioid agonists

- مين دول ؟!
في Morphin وفي Codeine ودول نباتات
وفي مجموعة اسمها semisynthetic
وفي مجموعة برضو اسمها synthetic الى هي الـ Meperidine والـ Methadone والكلام ده كله

- الـ agonists استعمالهم ايه ؟؟
في الـ Analgecics — Deep visceral pain

2- Mixed agonist_antagonists
- المجموعة الثانية :- قفلنا الـ M وشغلنا الـ K الاساس ان شاء الله هنبقى نحفظها بس على الأقل الـ Pentazocine ده لطيف حلو

- استعمالهم ؟؟
استعمالهم مهم على العيان يعني العيان عنده وجع ومش مدمن هيشتغلو كمسكنات ومش هيحصل ادمان بسرعة ومش هيعملو depression على الـ respiratory centre
- الاستعمال الثاني :- لو مدمن هعمل بيه تشخيص للادمان.

3- Opioid antagonists
* المجموعة الأخيرة بقى دي.
بعالجو وجع ؟!! لأ 8 بيعملو ايه بقى ؟؟ بيعالجو acute Morphine poisoning و neonatal asphyxia وتشخيص الادمان.
* احنا هنسيب الكتاب كده شوية 8 هنتكلم عن مجموعة اسمها Anti-pyretic analgecics الى احنا بنسميها non-narcotic لانها مبتعملش narcosis وبنسميها non-opioid لانها ملهاش اى علاقة بالـ Morphin ولا الأفيون ولا الكلام ده.

No
Date

- المجموعة دي ليها اسم very common في كتب الفارما N.S.A.I.D
طبعا عروف ليه سموها كده لانها بتعالج الالتهاب بس مهياش steroid
- عندنا شوية خواص عامة منطبقة على كل المجموعة ؟
-- كلهم synthetic مفيش حاجة plant origin
- النقطة التانية متهمناش اوي كلهم تقريبا كل الأدوية ما عدا
استثناءات مش عليك، are acidic بس المعلومة دي
تفرق معايا في ال Kinetics
- أنا عارف ال general في مشاكل بس على قد ما بقدر بحاول
وظبطها بيني.
- الدواء ال acidic لما تحطه في medium يكون acidic يبقى معظم
شكله بيكون unionized ، والشكل ال unionized is lipid soluble
- لكن لو حطيت الدواء ده في medium Alkaline أو Basic يبقى
معظمه ionized ودي بيقولوا عليه polar يعني watersoluble ويبقى
lipid insoluble.
- دي عرفت معايا في ايه ؟! تعالى كده تخيل انت أخدت قرص aspirin
ال aspirin عدى على ال stomach يحصل ايه في ال stomach ؟!
وبعدين عدى على ال intestine لحد آخر جزء كده في ال terminal ileum
- وهفكرك: في ال stomach ال medium is highly acidic
في ال duodenum حواليه acidic بس مش alkaline أوي
عشان لسه في شوية HCl جاي من ال stomach
تحت هنا خالص ال medium is highly alkaline
- فكر فيها بقى ال aspirin يحصله ايه في كل جزء من دول.
- في ال stomach ال aspirin هنا acidic في acidic medium
يبقى معظم ال aspirin هنا يبقى unionized يعني lipid soluble
يعني يقدر يعدي من ال cell membrane ويحصله absorption
- يبقى حاجة المفروض عرفناها من ال General ان جزء من ال aspirin
is absorbed in the stomach
- السؤال الجزء ده كتير ولا قليل ؟! قليل.

GF

No
Date

. ليه بقى ؟؟
لأن ال stomach is not a site for absorption يعني
الدوا ميقدرش يفضل فيها كتير، مفيش surface area عالية مفيش vascularity
عالية
. لو انت فكرته يعني هيفتكر من انه قعد في ال stomach هيمتص كله من ال stomach
لكن هو partially absorbed في ال stomach
. طيب هنا في ال duodenum ؟
هيتمتص كويس برضو لسة ال medium مش alkaline أوي
. تعالى هنا بقى في آخر ال illeum ؟؟
ال pH اخباره ايه! Highly alkaline، يعني acidic drug
في alkaline medium، يبقى هيبقى ionized
- ميعرفش يعدي ال cell membrane ده ؟! لأ هيفضل محبوس فيها كحاجة
اسمها ion trapping في الترم الأولاني
- بقى دي نقطة تمره واحد في كل الأدوية الحاية كلها Acidic وكلها
ينطبق عليها نفس القانون، تمتص شوية من ال stomach، تمتص mainly
من ال duodenum، وغالبًا لا تمتص من آخر ال illeum)
- سؤال بقى إذا كنا فهمنا ؟ - واحد بياخد aspirin كتير وكل ما ياخده
يجيله حموضة، واحد شار عليه قاله خد بعده sodium bicarbonate
فوار للحموضة، ايه رأيك في الشورة دي ؟؟
قلت كدة ال pH بتاع ال GIT كلها Alkaline يبقى
ال aspirin هيبقى معظمه ionized لا يمتص، الحموضة راحت بس الدوا
مادش بيشتغل.
- طب تعالو نطبق نفس القانون ده على ال excretion :
ال Aspirin حصله filtration ووصل هناك ال lumen بتاع
ال nephron، ال aspirin قدامه اختيارين يا يقعد في الجنية
ميتزلق ال urine، يا يخترق ال lipid bilayer بتاع ال cell
membrane ويرجع تاني يحصله حاجة اسمها reabsorption
- ال Aspirin ده acidic وال medium هنا slightly acidic

- قال Aspirin ف Acidic ف Acidic هيبقى unionized
هيمر بكثير منه بيرجع لي .
- لو جرعة عادية من ال Aspirin مش مشكلة هينزل كل جهله من غير النخاع
متخلص منه .
- لكن لو جرعة سامة ، و كل الى بيحصله filtration بيرجع تاني ، اكل
ايه الا عايز اخلي ال aspirin معظمه ionized يعني حل من الاثنين
يا اخلي ال aspirin يبقى alkaline ودي مستحيلة يا أكثر ال pH
باخة ال sodium bicarbonate باستعمال Alkaline اخليها medium
يعني ال aspirin في Alkaline media هيبقى معظمه ionized هيحصله trapping
وينزل مع ال urine .
- كتير اسانذتنا بيسألوا عن المشهور ايه تأثير ال sodium bicarbonate
على ال Kinetics of aspirin
- تقلل ال Absorption
وتزود ال Secretion
فتلاقي مستوى ال aspirin مع الوقت بيقل .
- طب افرض بقى انت عايز تخلي ال Aspirin في الدم مش عايزه ينزل
مع ال urine يا اخلي ال pH بتاعة ال urine ← More acidic
أدي حاجة زي Vit C او Ammonium Chloride
- تعالوا كده في ال pharmacokinetics احنا قلنا absorption و قلنا excretion
- ال Distribution ، ثلاث نقط بقى تحفظهم عشان ال Aspirin
واقولك كلهم :
١- ال Aspirin بيعدي أكيد ال BBB ليه CNS Action
٢- و بيعدي ال placental barrier و لو اخدته في أول ٣ شهور They are
Teratogenic ماعدا ال paracetamol ده و منه مختلف عن باقي
المجموعة كلها ده الوحيد ال safe
٣- النقطة الثالثة في ال distribution انا واثق انك فاكرها :
انهم ماسكين على ال plasma proteins ويد displace the other drugs
زي ال sulfa هاو انا كده هاو ال بيزكو .

- طب فكر معايا كدة باخد N.S.A.I.D. وباخد warfarin ، يحصل إيه لو مظبطش الجرعة؟! لأن ال Aspirin Bleeding هيزيح ال warfarin بدل ما كان Bound ميشتغلش هيبقى free, active هيعمل إيه ما تتعاجز؟! هقلل ال warfarin
- طب كان في حاجة اسمها sulfonylurea تاخدها oral hypoglycemic اتدخل مع aspirin يحصل إيه؟! Hypoglycemic Coma بنفس الفكرة ال aspirin هيزيح ال sulfonylurea
- يبقى ده drug interaction منتشر ماتراكز التاني بقى.

* ال Metabolism :- معظمهم Metabolized في ال liver بـ Hepatic microsomal enzymes ، مين بالك بقى drug interaction ؟! لو أنا تعرفت مع inducer هيتكسر الدوا يبقى أكل الجرعة شوية، لو اتدخل مع inhibitor أقلل الجرعة.
- يبقى خلصنا من ال pharmacokinetics
- صح كدة بقى معايا شوية ال pharmacodynamic هنقول بس بيشتغلوا ازاي، وخلينا بيبقى الموضوع سهل اوي هي عكس ال prostaglandins
- أنا بس عايزك تفكرني ال prostaglandins دول كانو بيجو منين تفاكرين الرسمة دي ؟ دي لا مؤولا منامي ولا مفيش منها لا يمكن تعدي السنة من غير ما تعدي عليك ٣٠٠ مرة
- كانت البداية :- ال phospholipids بتاعة ال cell membrane وتتكسر بـ enzymes اسمها ال phospholipases وكان أسرع واحد كان بيعمل في خطوة واحدة الى هو ال Arachidonic acid phospholipase A_2
طب إدانى Arachidonic acid وبعدين كان في 2 pathways الأكثر انه بيتحول لـ prostaglandins بـ enzymes اسمهم COX اختصار cyclooxygenases ، وجزء صغير منهم بيتحول بـ 5-LOX (5-lipooxygenase) إلى leukotrienes
- ال leukotrienes مش معانا دلوقت فا مش هم بس اهم حاجة انها من مسببات ال Bronchial asthma
- عايزين بقى نفكرنا في الرسمة دي فين ال Cortisone وفين ال N.S.A.I.D
يعني فين ال steroidal وفين ال Non steroidal

No
Date

- ال steroidal فوق هنا بيشتغلو inhibition لل PLA_2 بس
الى مذاكرين cortisone هيعرف ان مش هو نفسه الى بيـ inhibit
ال enzyme ده بيكون protein اسمه lipoprotein
وال lipoprotein ده هو الى بيـ inhibit ال PLA_2
- طب يبقى ال cortisone هيمنع تكوين ال Arachidonic acid هيمنع تكوين prostaglandin و leukotrienes عشان كده يعالج ال Bronchial asthma
- انما بقى المجموعة بتاعتنا ال nonsteroidal إيه تحت كلهم بيشتغلو
By inhibition of COX
- بقى احنا عملنا ايه؟
منعنا prostaglandin formation بس دفعنا ال Arachidonic ناحية
ال leukotrienes فممكن لو ال Asmathic أدخل في attach
- علومة عالماشى كده ، ال COX ده كام نوع؟ (٣) مين هم بقى؟
- COX 1 ده ايه؟ constituent ، physiological
متاى بالوحى أى حاجة يعنى دايما شغال ودايما بيكون prostaglandins
مهمين اوى ، تعمل protection للمعدة وترود ال renal blood flow
- النوع التانى بقى الى اسمه COX2 كان inducible يعنى مبيشتغلش
تقريبا غير لما يحصل inflammatory reaction بس اشتغل بقى
- وبقى COX3 عليه خلاف لكن يقال انه موجود في ال CNS ويكون
prostaglandins المعالاقة بال fever وال pain
- فين بقى ال nonsteroidal عايز نعرف قاعدة انهم بيمنعو تكوين ال
prostaglandin عن طريق انهم يعملو inhibition لل COX enzymes
هنجى مع الوقت بقى نقول تفاصيل يا ترى هيشتغلو reversible ولا
irreversible؟؟
كلهم reversible ماعدا ال Aspirin لأن ال Aspirin اسمه
Acetyl salicylic acid ال Acetyl group الى فيه دى بتمسك في ال enzyme
متوطة.
- السؤال التانى الى عايزه يا ترى هم selective ولا nonselective
يعنى هل بيمنعو كل انواع ال COX ولا COX2 بس ولا COX3 بس
ال COX1 المفروض مايعملوش inhibition لانه بيعمل حاجات protective

No
Date

- طب آخر حاجة انهاردة هي تجميعة لل action بتاعة ال prostaglandins
- عايز تسمعة ال action لل prostaglandins مش كتير أهو :
و طبعًا هنلاقي عكسها لل NSAIDs
- أول حاجة ال prostaglandin بتعمل pain :
أول مرة بدأنا نشرح ال analgesics قلنالكم رسمة كدة بتشرح ازاي بنحصل ال pain :
- ادى ال pain receptors أهو وأدى ال sensory nerve وأدى ال dorsal horn بتاع ال spinal cord وادى ال thalamus وادى ال cerebral cortex مش كدة.
- فين دور ال prostaglandins ؟؟
peripherally معاش pain mediators يعني مش هم نفسهم الى بيشغلوا ال pain receptors هما بيخلوا ال pain receptors تبقى sensitive لل pain mediators
- ايه هم ال pain mediators بالمناسبة ؟؟
ال Kinins وال serotonin وال Histamine
- وحاجة تانية على مستوى ال thalamus فاكرين ال prostaglandin كان ليها دور في ال pain sensation على مستوى ال thalamus يعني بيعملوا
pain ⟵ central و peripheral
- ال Nonsteroidals :- محتاجة شرح إيه هيعملوا ايه ؟! هيقفوا ال prostaglandin formation يعني انت عملت مصادرها action اسمه
analgesic ⟵ برضو central و peripheral
- تمرة اتنين :- صعبة شوية دي آخر حاجة هطلب منكم فيها التركيز والباقي سهل :- ال Fever
وعشان نعرف ازاي ال prostaglandin بيعمل fever أفكركم بحاجة في الفسيولوجي في حاجة في ال Brain في ال hypothalamus اسمها ال Heat regulating centre ده بيسموه بالنسبة كدة الترموستات بتاع الجسم
- بيشتغل ازاي ده ؟؟ في حاجة اسمها ال set point ال thermostate به مظبوط على حرارة معينة اسمها set point هنفترض إنها 37°

- لو حضرتك اتعرضت لبوشتي وبدأت حرارة جسمك تعلى عن 37° يحصل ايه؟! ال hypothalamus يحاول يقلل ال Heat production ويزود ال Heat loss تلاقي ذا الجو الحر Cutaneous vasodilatation ومفيش shivering. والكلام ده.
- لو العكس بقى الجو الحرارة بتاعتك أقل من ال set point الجسم يحاول يقلل ال heat production يعمل Heat loss
يعمل heat production بال shivering والأكل طبعًا والكلام ده ويقلل ال Heat loss عن طريق Cutaneous vasoconstriction
ومفيش عرق.
- مشكلتنا ايه بقى؟ لما يحصل infection بيطلع من ال organism سواء بقى virus او بكتريا او غيره بيطلع حاجة كتاب القسم مسميها Toxins وفي بعض الكتب مسمياها pyrogens ترفع الحرارة.
- ال pyrogens دي بيحصلها ايه؟؟
يحصلها phagocytosis وال phagocytic cells تطلع مواد Cytokines اهمها IL-1 القصة دي مش فارقة اوي مش كدة.
- اللي بيحصل في أي infection أو أي tissue damage أو أي tumor بيطلع منه Toxins او pyrogens تاخدها ال phagocytes وتطلع IL-1 وحاجة اسمها TNF والكلام كتير اوي.
- ال IL1 بينشط أول ال COX_2 فيزود تكوين ال prostaglandin ال E وال I
- طب ايه بقى ال prostaglandin؟؟
رفع ال set point بدل ما كانت 37° مثلاً يعني بقت 40° فطبعًا العيان ده ال set point بتاعته 40 لما تقيس حرارته هتلاقيها مثلاً 39° او 39½ انت بالنسبة لك الحرارة دي عالية لكن بالنسبة لل Heat regulating centre أقل من ال set point فيحاول يعليها عن طريق shivering شوف حاسس تابرد في الأول.
- ايه بقى دور ال NSAIDs ؟؟
مالهمش دعوة بال toxin ولا بال interleukins لكن هم بيعملوا inhibition of COX وبالتالي قللنا ال prostaglandin بيحصل ال resetting لل set point ال normal بنسميها

رجعت تاني ال 37° setpoint واتا حرارتي كام؟! 39° يفهم ايه
ال Heatregulating centre ؟! إن حرارتي أعلى من الطبيعي تبدأ أبقى تشيل
الغطى وتعرق و flushing .
- عشان كدة ال aspirin مبيأثرش على ال normal temperature يعني مهواش
hypothermic لأن لو حرارتي طبيعية معندیش الخلل دة ال setpoint
مظبوطة .
- دة كان ال action نمرة اتنين ال prostaglandin يعمل fever
يعني ال non steroidal تعمل ايه بيسموها Antipyretic
وعلى بالك هم عالجوا ال fever ملوش علاقة بالسبب عالجو nonspecific
- ال Action الثالث لل prostaglandin ميعلو inflammation وينشطوا
ال Kinin وال Histamine
. يعملوا ايه يزود ال Blood vessels وفي ال Capillary permeability ؟!
ال Histamin وال Kinine دول very powerful vasodilators
تلاقي ال blood vessels وسعت وال Capillary permeability زادت
فتبدأ يحصل الى اتنوعارفينه يبقى redness و Hotness, tenderness
و edema و swelling والعلامات بتاع الباثولوجي
. يبقى ايه دور ال NSAIDs ؟!
anti inflammatory امنع تكوين ال prostaglandins فنبقى عالجنا
ال inflammation من غير ما نعالج السبب برضو عالتيا.
- ال Action نمرة اربعة ايه علاقة ال prostaglandin بال platelets
كان في نوعين ليهم علاقة بال platelets حاجة اسمها TXA_2
دة بايمشي دة ا من ال platelets ودة بيعمل aggregation
و constriction عشان يوقف النزيف
- وحاجة اسمها prostaglandin أو prostacyclin I_2 ودة جاي من
ال intact epithelium فبيعمل العكس يوسع ويمنع ال aggregation
. ال Aspirin :- دة irreversible inhibitor هيوقف دة
و هيوقف دة بس يجي يبقى على ال epithelial cells دي بما ان
فيها nucleus فتبدأ تصنع enzymes جديد فتبدأ ال prostacyclin
يرجع تاني

لكن هذه الخلايا بتاعة ال platelets معهاش nucleus فهتفقد اسبوع
بتاع ال life span مش قادرة تصنع TXA_2
- يبقى احنا عملنا نوع من ال shift قللنا ال TXA_2 و ال prostacyclin
رجع يشتغل تاني ، يبقى يشتغل As antiplatelet
- احنا قرينا تمام خلاص ، عمل ايه ال prostaglandin في ال GIT
كان cytoprotective Gastroprotective مش كدة ، بيعملوا ايه في ال GIT
بيزودوا mucus ويزودوا ال bicarbonate ويحسنوا ال Blood supply
ويقللوا الحمض ، يبقى لما تدي nonsteroidal انت منعت ال protective
prostaglandin وقللت الحمض وال Toxin يبقى انت عملت ما يسمى
بال Iatrogenic peptic ulcer
- الدكتور الشاطر بقى بيعمل ايه انا عرفت ادي العيان ده Aspirin وهيقعد
عليه كتير كده مثلا rheumatic fever اي حاجة اعمل ايه؟ مستناش
لما يجيلك بقرحة لأن ممكن يجي بقرحة ✳ متلحقوش
- ادي protective antisecretory افضلهم في الحالة دي Misoprostol
الي هو prostaglandin analogue مش شرط انك تدي H_2 blocker او proton pump
inhibitor لكن الي بيعالج المشكلة كلها هو ال prostaglandin analogue
- نمرة ستة :- ال prostaglandin بتزود ال R.B.F هي بطبيعتها
dilator فبيعمل renal vasodilatation فبيحسن ال blood flow
وال Filtration rate ، على المدى البعيد لو انت اديت
non steroidal انت منعت تكوين ال vasodilator prostaglandin
وسبت حاجات بتقفل الشريان سبت noradrenaline وسبت
angiotensin II مع الوقت تحصل نوع من ال renal ischemia
هيحصل analgesic nephropathy يعني renal impairment
بسبب استخدام المسكنات.
- الحاجات بقى السهلة :- علاقة ال prostaglandin بال uterus
Contraction انا ظبط كده They are Oxytocic
- يبقى ال non steroidal هيعمل relaxation يقولوا عليه في كتب الفارما Tocolytic
- اخر حاجة بقى خاص في ال prostaglandin اسمها Angiogenesis معناها formation
of new blood vessels ودي كانت من ضمن الاسباب الي بتعمل Cancer rectum, Colon
- ال aspirin يمنع ال angiogenesis [10] يبقى مش مستغرب لما قولنا انه وقاية من Cancer Colon